

# VU Research Portal

## Assessment of PET imaging devices: the case of a LSO/NaI PET-SPECT prototype

Joshi, U.

2007

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

### **citation for published version (APA)**

Joshi, U. (2007). *Assessment of PET imaging devices: the case of a LSO/NaI PET-SPECT prototype*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

### **Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

### **E-mail address:**

[vuresearchportal.ub@vu.nl](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)

## *Inleiding*

Het eerste apparaat dat positron-emitterende radionucliden gebruikte (in dit geval om hersentumoren te lokaliseren) werd in 1953 beschreven door Bronwell en Sweet (1). Dertien jaar later had men een apparaat ontwikkeld dat regionale hersenbloeddoorstroming kon meten. Dat gebeurde op het Brookhaven National Laboratory, dat later verhuisde naar het Neurologische Instituut van Montreal.

Het idee van tomografische, beeldvormende diagnostiek werd eind jaren zestig van de vorige eeuw geïntroduceerd, op basis van plaatsing of rotatie van detectoren rond het lichaam(sdeel). Mathematische algoritmen werden gebruikt om de data in bepaalde vlakken te reconstrueren. De eerste rudimentaire tomografische PET- beelden werden gemaakt door Kuhl en Edwards in 1968 (2). In 1975 verbeterde men de beeldkwaliteit door de ontwikkeling van de ‘filtered back projection’ reconstructie techniek door Ter-Pogossian (3;4). De eerste apparaten konden alleen beelden van de hersenen maken vanwege de kleine diameter van de detectorring. De beperking lag in de hoge kosten van de detectorkristallen en van de benodigde elektronica.

Pas rond eind jaren '80 leidde een meer efficiënte vervaardiging van kristallen en snellere elektronica (om lichtsignalen in elektronische signalen om te zetten alsook voor het verwerken van data) tot de ontwikkeling van scanners die tegen acceptabele kosten whole body diagnostiek mogelijk maakten. Daar was vraag naar omdat de radiologische CT technologie (die ca. 10 jaar eerder geïntroduceerd was) gaandeweg toch ook beperkingen bleek te hebben.

De thans meest gebruikte tracer voor oncologische diagnostiek is een radioactieve vorm van glucose gekoppeld aan radioactief fluoratoom:  $^{18}\text{F}$ -Fluoro-deoxyglucose (FDG). Het gebruik van FDG is gebaseerd op de observaties van Warburg in de jaren 1930: hij vond dat tumorcellen een verhoogde glucose stofwisseling (glycolyse) hadden in vergelijking met normale cellen (5). In tegenstelling tot glucose wordt deoxyglucose (zoals in FDG) door de cel opgenomen zonder verdere stofwisseling te ondergaan. FDG is de meeste

gebruikte tracer voor oncologische beeldvormende diagnostiek vanwege zijn hoge affiniteit tot meerdere soorten tumorcellen en zijn gunstige biodistributie. De meest gebruikte toepassingen in de oncologie hebben betrekking op stadiëring en evaluatie van de respons op behandeling. *Dat* veranderingen van FDG opname tijdens behandeling prognostische waarde hebben, staat allang vast, maar *hoe* individuele geneesmiddelen ingrijpen op cellulaire mechanismen die uiteindelijk leiden tot verminderde FDG opname in geval van effectieve behandeling, is kennis die meer recent verkregen is (6).

### **FDG diagnostiek met gamma camera's**

FDG-PET werd sinds begin jaren '90 internationaal geleidelijk erkend als een belangrijk instrument voor de diagnostiek van verschillende kwaadaardige tumoren. Echter de hoge kosten (van scanners en FDG) verhinderden een meer wijdverspreid gebruik van PET. Dat bleef vooralsnog een groot probleem: zo waren er zelfs in 1997 in Nederland nog maar 2 scanners (Groningen, VU Amsterdam). Daarom werd intensief gezocht naar goedkopere alternatieven, zoals het gebruik van gewone gamma-camera's die toch al in elke afdeling nucleaire geneeskunde stonden. In eerste instantie werden deze camera's uitgerust met speciale collimatoren om de hoge energetische fotonen van positron-emitters te verwerken. In het begin werden planaire beelden gemaakt gevolgd bij tomografische beelden waarbij maar een van de twee 511 keV fotonen werd gebruikt; kort daarna volgde tomografische beeldvorming met SPECT camera's (7-10). Deze technologie leek vooral in de cardiologie veelbelovend en wel om vitaliteit van het myocard te evalueren (11). Rond 1993 werden hele sessies bij internationale nucleairgeneeskundige congressen gewijd aan beeldvormende diagnostiek met FDG een hoge energie collimatoren, en het VU-ziekenhuis (in een samenwerking van de afdelingen cardiologie en nucleaire geneeskunde) had daarbij een leidende positie. In de (haemato-)oncologie leek de technologie toepasbaar bij visuele beoordeling van responsiviteit op behandeling van lymfklierkanker (7;8). Echter de sensitiviteit voor kleinere lesies was te laag en dat maakte de technologie minder geschikt voor stadiëringsonderzoek.

Vanwege de nog steeds beperkte beschikbaarheid en de hoge kosten van volle ring PET camera's bleef men zoeken naar goedkopere alternatieven. Halverwege de jaren '90 leidde dit tot een nieuwe generatie dubbelkops 'PET camera's': men kon de camera zonder collimatoren in 'coïncidentie mode' laten werken om de twee simultane fotonen te detecteren (12-15). Het grote voordeel van deze tweede generatie dubbelkops 'PET camera's' was hun hogere sensitiviteit in vergelijking met de eerste generatie scanners met hoge energie collimatoren.

### **Kristal technologie**

Tegelijkertijd onderzocht men de toepasbaarheid van verschillende kristallen: aanvankelijk werden in de meeste volle ring PET camera's bismuth germanaat (BGO) en natrium jodide (NaI) kristallen toegepast. Eind jaren '80 en begin jaren '90 werden nieuwe kristallen zoals lutetium - en gadolinium oxyorthosilicaat [resp. LSO en GSO (16;17)] geïntroduceerd. NaI, het standaard kristal van de gamma-camera, is minder geschikt voor positron-emissie tomografie door zijn lagere dichtheid (18). In eerste instantie gebruikte men daarom dikkere kristallen [5/8 - in plaats van 3/8 inch (19)].

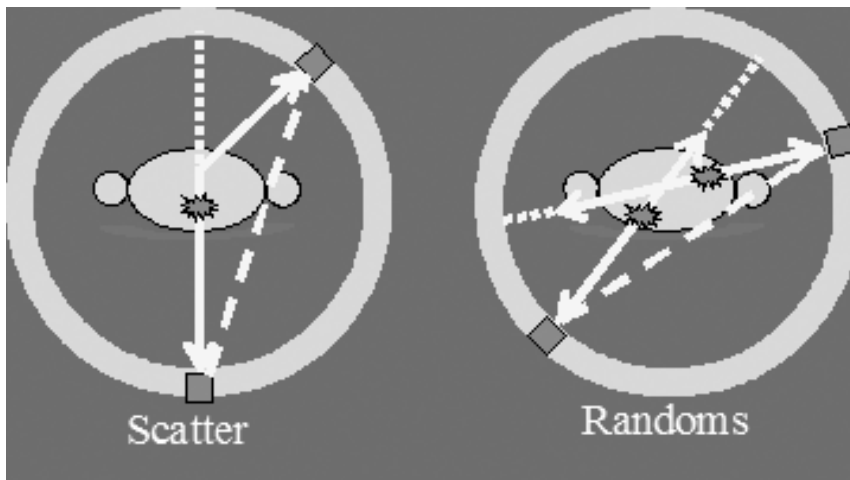
Een andere oplossing was de ontwikkeling van een nieuw type dubbelkops PET camera die twee aan elkaar gekoppelde kristallen bevat ('phoswich' kristal genoemd). Het eerste model bevatte LSO en yttrium orthosilicate (YSO) kristallen (20). Dit werd opgevolgd door een LSO/NaI phoswich detector systeem [LSO PET-SPECT (21)], waarop het onderzoek van dit proefschrift is gebaseerd. Een potentieel voordeel van de koppeling van het LSO kristal aan het NaI kristal is de grotere dichtheid in vergelijking met andere bestaande dubbelkops PET camera's, waardoor snellere scans kunnen worden gemaakt. Bovendien werden intussen de nieuwe kristallen zoals LSO en GSO ook in volle ring PET camera's gebruikt (22;23).

### **Beeldreconstructie ontwikkelingen**

Een algemeen probleem van PET beeldvorming is de verspreiding of absorptie van fotonen voordat ze door de camera geregistreerd worden. Die fotonen worden niet of op een andere locatie gedetecteerd, zoals in Figuur 1 is te zien. Het eindresultaat is vervorming van de ware verdeling van de straling in het lichaam. Attenuatie correctie

wordt toegepast om voor absorptie van straling in het lichaam te corrigeren, voor zowel volle ring en dubbelkops PET camera's (24). De toevoeging van attenuatie correctie heeft voor- (zoals ook de mogelijkheid om de radioactiviteit te kwantificeren) en nadelen (zoals de introductie van statistische ruis). In een tijd van schaarste is een belangrijk nadeel van attenuatie correctie dat de transmissie-scan waarmee per beeldpunt een "verzwakkings-kaart" van de patient wordt opgemaakt, veel tijd kost: in een routine klinische praktijk van een volle ring BGO-PET scanner leidt toevoeging van dergelijke transmissie-scans aan de emissie-scans waarmee de verdeling van radio-aktiviteit in de patient wordt gemeten, tot 30% productie-verlies. De toegevoegde waarde van attenuatie correctie voor wat betreft lesie-detectie is verder controversieel (25). Bij dubbelkops NaI gamma-camera's wordt bovendien attenuatie-correctie nog bemoeilijkt door de relatief lage dichtheid van de NaI detectorkristallen en de niet-optimale plaatsing van transmissie-bronnen op de twee camerakoppen versus de roterende ring van transmissiebronnen zoals die gebruikt wordt bij volle ring PET scanners. De transmissie scans voor attenuatie correctie zijn ook wel gebruikt om voor scatter te corrigeren waarbij de transmissie scan wordt gebruikt om de hoeveelheid verspreiding te schatten. Echter, deze technieken zijn tijdrovend en niet algemeen gebruikelijk.

*Figuur 1*



## **De uitdaging**

Sinds 1990 is er een enorme toename in de aanvraag naar positron emissie tomografie zowel voor klinische als wetenschappelijke toepassingen. Tegelijkertijd is er ongerustheid over de kosten voor de gezondheidszorg. Middelen zijn beperkt en moeten verdeeld worden tussen de diagnostiek en behandeling.

Recent heeft men nieuwe, dure en soms bijzonder effectieve ‘targeted’ behandelingen ontwikkeld, die geïntroduceerd moeten worden in dagelijkse patiëntenzorg. In de komende decade is de uitdaging voor beeldvormende diagnostiek om methoden te ontwikkelen die de behandelend specialist kunnen helpen om de juiste behandeling met dergelijke middelen voor een individuele patient te vinden. Het is inmiddels allang duidelijk dat vooruitgang stagneert indien er geen technieken komen die voorbij de huidige, op anatomie en histologie gebaseerde classificatie-systemen gaan. Daarnaast wordt de gezondheidszorg onbetaalbaar indien dure nieuwe geneesmiddelen via ‘trial and error’ methodiek, vertrekkend van de ‘gemiddelde’ patient moeten worden toegepast.

Net als met nieuwe behandelingen moeten nieuwe testen in de beeldvormende diagnostiek ook zorgvuldige validatie ondergaan. In dit opzicht hebben wij en anderen hiërarchische schema’s ontwikkeld om de kosteneffectiviteit van beeldvormend onderzoek te evalueren (26). Wij hebben intussen ook ondervonden, dat doorlopen van de hele evaluatie-cyclus voor iedere nieuwe ontwikkeling ondoenlijk is, en teveel tijd kost in vergelijking met de evolutie in de klinische praktijk: bij de afronding van onze tweede gerandomiseerde trial in longkanker was inmiddels de PET-CT technologie op de markt gekomen, zodat de uitkomsten van ons onderzoek (met klassieke volle ring PET scanners) minder relevant werden voor de praktijk (27;28). Zoals eerder beschreven is het verfijnen van de uitkomsten van beeldvormende diagnostiek (dat wil zeggen camera hardware en beeld reconstructie software) een doorlopend proces. Meestal gaat het daarbij om kleine verbeteringen en niet om grote, fundamentele stappen. De uitdaging voor statistici en klinici is om snelle, efficiënte strategieën te ontwikkelen voor de evaluatie van bv. nieuwe scanners. In het kader van dit proefschrift onderzochten wij

zo'n strategie aan de hand van een prototype LSO/NaI PET/SPECT camera (verder aangeduid als LSO-PS).

In **Hoofdstuk 2** vergeleken we het lesie detectievermogen van vijf verschillende PET scanners (4 ring scanners en het prototype LSO-PS, met vier verschillende kristallen) in een thoraxfantom. Dit fantoom bevatte bolletjes van verschillende grootten, gevuld met vastgelegde concentraties radio-activiteit ingebed in een achtergrond (ook gevuld met radio-activiteit) die het mediastinum en longen moest voorstellen. De beelden werden verkregen in verschillende ziekenhuizen, en gebruikmakend van de standaard klinische procedures met betrekking tot data-acquisitie en –reconstructie. Vervolgens hebben 10 waarnemers onafhankelijk van elkaar en geblindeerd voor de waarheid de beelden beoordeeld. We vonden een goede correlatie tussen lesie detectie en de contrast-ruis verhouding. De verkregen gegevens suggereerden dat de contrast-ruis ratio zou kunnen worden gebruikt om detectie te voorspellen zodat dergelijke tijdrovende observerstudies niet langer nodig zouden zijn. Bovendien was er een goede correlatie tussen onze *in vitro* resultaten en de *in vivo* resultaten, zoals gepubliceerd door anderen die onderzoek deden naar longhaarden met een relatief lage FDG opname (29). De hoogste detectie sensitiviteit zagen we met de Allegro scanner. De waarnemingen bij de ons klinisch bekende HR+ volle ring BGO scanner suggereerden dat we met het fantoom aan de ondergrens van klinische relevantie hadden gemeten (relatief lage contrasten). Dat werd bevestigd in de vergelijking met de eerder genoemde studie van longhaarden met een lage FDG opname. Zoals verwacht, presteerde de LSO-PS scanner relatief het minst. Lesie-grootte was daarbij een belangrijke variabele.

Deze fantoom-evaluatie betrof dus de thoraxregio. Echter, in vergelijking met de bestaande dubbelkops coincidentie systemen, had de LSO-PS scanner als voordeel dat 'whole body scans' gemaakt konden worden in minder dan de helft van de tijd. Om die reden werd een poging gedaan om de LSO-PS opbrengst te voorspellen voor whole body scans voor patiënten met onbekende primaire tumoren ten opzichte van bekende BGO-PET performance, waarbij we in eerste instantie het accent legden op lesie-grootte.

In **Hoofdstuk 3** onderzochten we de opbrengst van volle ring BGO-PET bij patiënten met een onbekende primaire tumor die zich presenteert met metastasen buiten het hoofd-hals gebied. Die opbrengst was 1 gevonden tumor op 4 met PET onderzochte patienten (rendement 23%, 95% CI 13-35%). De mediane grootte van de terecht-positieve lesies was 4 cm. Negen van deze lesies bevonden zich in de thorax en 5 in het abdomen of bekken. Gecombineerd met de fantoombevindingen van hoofdstuk 2, verwachtten wij op basis hiervan, dat de grootte van dergelijke lesies niet de beperkende factor zou moeten zijn voor toepassing van LSO-PS bij deze indicatie, al was het maar als eerste triage voor PET.

De eerder geschetste problematiek rond het al dan niet toepassen van attenuatie-correctie bij klinische PET onderzoeken onderzochten wij in een systematisch review (**hoofdstuk 4**). Daarin vergeleken wij de accuratesse van FDG-PET (volle ring scanners en gamma-camera's) met en zonder attenuatie correctie. Zelfs met de introductie van relatief snelle röntgen transmissie computer tomografie voor attenuatie correctie blijft evaluatie van beide beelden (met en zonder attenuatie correctie) een belangrijk deel van beeld interpretatie, al was het maar om eventuele door CT geïnduceerde artefacten te herkennen in de voor verzwakking gecorrigeerde beelden. Dit literatuur onderzoek toonde geen significant verschil in lesie detectie tussen beelden met en zonder attenuatie correctie voor volle ring PET; bij gamma-camera's was er echter wel een voordeel voor beelden met attenuatie correctie.

In **Hoofdstuk 5** beschrijven wij de eerste *in vivo* vergelijking van de LSO-PS camera versus volle ring BGO-PET. Willekeurig gekozen oncologische patiënten ondergingen op dezelfde dag een whole body scan met zowel de BGO-PET als de LSO-PS; elke patient is dus zijn/haar eigen controle ('head-to-head' vergelijking). Wij beschouwden de BGO-PET als de referentie techniek (de gouden standaard); in vergelijking met andere studies hebben wij een meer stringente methode van blindering toegepast, met als kenmerk dat ieder van een groep van 4 onafhankelijke waarnemers slechts 1 scanmodaliteit per patient beoordeelde. We vonden een relatieve sensitiviteit voor de LSO-PS scanner van 73% (ten opzichte van BGO-PET). Op basis van deze resultaten vonden wij nadere evaluatie van



de LSO-PS camera gerechtvaardigd voor gebruikelijke PET scan indicaties zoals de evaluatie van radiologisch onduidelijke long lesies en de mediastinale stadierung van niet-kleincellig longcarcinoom.

In **Hoofdstuk 6** onderzochten we de accuratesse van LSO-PS bij radiologisch onduidelijke longlesies (niet groter dan 3 cm). Patiënten met niet meer dan 3 longlesies werden prospectief geïnccludeerd, en er werden bij hen op dezelfde dag scans gemaakt met zowel BGO-PET als LSO-PS. De gemiddelde lesie-grootte was 1.7 cm (SD 0.7). Met hetzelfde studie-ontwerp als in hoofdstuk 5, vonden wij een hoge mate van overeenstemming tussen BGO-PET en LSO-PS. Wij hadden nu ook ruimte gemaakt voor beoordelingen die ‘onzeker’ waren, zoals gebruikelijk in de klinische praktijk. Opvallend was dat de accuratesse bij LSO-PS slechts in geringe mate afhankelijk bleek van deze variabele.

In **Hoofdstuk 7** werd de accuratesse van LSO-PS ten opzichte van BGO-PET bij stadiëring van het mediastinum bij niet-kleincellig longcarcinoom onderzocht. Wij verrichten daartoe opnieuw een prospectief onderzoek waarbij opeenvolgende patiënten met mogelijk operabele ziekte werden geïnccludeerd. Om een goed beeld te krijgen van de opbrengst van het prototype, werden patientengroepen geselecteerd met tevoren gedefinieerde grootten van hilaire en mediastinale lymfklieren op de CT scan. Dit, omdat bekend was uit de fantoomstudies (en eerdere ervaringen van anderen met dubbelkops coincidentie systemen) dat grootte een belangrijke beperkende factor voor gamma-camera's was. Opnieuw pasten wij het studie-ontwerp toe dat ook bij de longhaarden werd gebruikt (strikte blinding van waarnemers, BGO-PET als referentie-techniek). Daarnaast onderzochten wij niet alleen op lesie-detectie niveau maar ook de kwaliteit van conclusies over de globale lymfklierstadierung (het ‘N-stadium’) en de invloed op beleidsadviezen.

Wij vonden in 44 evalueerbare patiënten een te laag N-stadium bij 14% van de patienten met LSO-PS, hetgeen leidde tot een ander beleidsadvies bij 1 op de 11 patiënten. Niet onverwacht bleek het subjectief waargenomen lesie-contrast bij BGO-PET ook hoger dan

bij LSO-PS. In totaal bleek 64% van de BGO-PET positieve lymfklieren ook zichtbaar met LSO-PS. Er was echter een duidelijke, evenredige relatie tussen lymfkliergrootte en concordantie tussen BGO-PET en LSO-PS. Van de 20 met BGO-PET positieve lymfklierstations, waren 14  $\leq$  10 mm (op de CT scan), 2 waren tussen 10-15 mm groot, en 1 was groter dan 15 mm; echter, 16/30 van de BGO-PET positieve stations  $\leq$  10 mm werden ook gedetecteerd met LSO-PS (53%, 95%CI: 36-70%). Er was geen fout-positiviteit bij de beoordeling van de LSO-PS beelden (in vergelijking met BGO-PET). Het viel ons op dat wij, in tegenstelling tot de eerder gepubliceerde resultaten over attenuatie correctie, geen enkel voordeel vonden voor attenuatie correctie bij LSO-PS. Dit gold voor beide klinische longkankerstudies. Deze uitkomst zou kunnen betekenen dat de transmissie technologie van het prototype camera verbeterd moet worden.

### *Klinische scenario's*

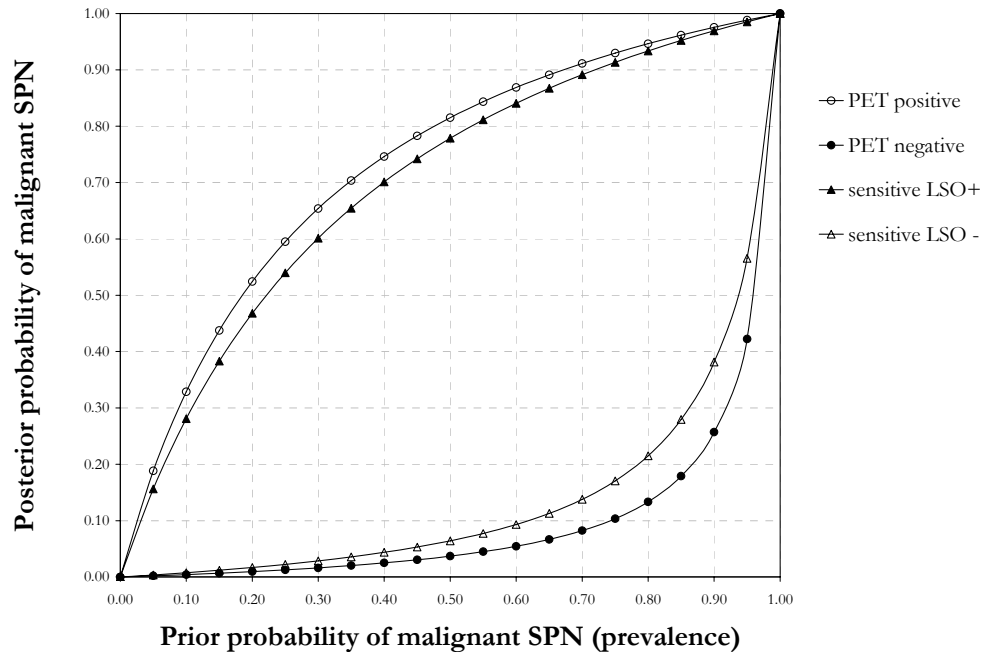
De relevante vraag in het klinische domein is of en hoe een technologisch inferieure maar duidelijk goedkopere scanner technologie gebruikt moet worden. Een mogelijkheid is die van triage. PET is geen nieuwe technologie meer die alleen voor wetenschappelijk onderzoek geschikt is; het wordt snel de standaard van klinische zorg in de oncologie (30-32). Toepassing blijft echter tamelijk kostbaar en dat is van belang voor overheden en verzekeraars die het moeten betalen. Ondanks het toenemend aantal volle ring PET camera's dat beschikbaar is voor klinisch gebruik, neemt de hoeveelheid klinische indicaties voor PET toe. Met name in landen als Canada met grote afstanden en een lage bevolkingsdichtheid is de aanschaf van een volle ring PET camera in veraf gelegen gebieden niet verantwoord. Ook blijft de beschikbaarheid van PET beeldvormende diagnostiek in tweede- en derdewereldlanden schaars of helemaal afwezig. Dubbelkops PET camera's zouden daar gebruikt kunnen worden als triage: te besluiten welke patienten nog aanvullend, in een centrum, een volle ring PET nodig hebben.

Laten we aannemen dat PET geïndiceerd is voor radiologisch onduidelijke long lesies groter dan 1 cm (33). Als wij er van uit gaan dat onze waarnemingen met de LSO-PS

scanner bij die patienten valide zijn, dan kunnen wij voorspellen dat de negatief voorspellende waarde van BGO-PET en LSO-PS scan resultaten vrijwel gelijk zijn (Figuur 2). Dus zou een negatieve LSO-PS scan, net als een negatieve volle ring PET scan, leiden tot een expectatief, afwachtend ('watchful waiting') beleid, met name in gevallen met een lage klinische voorafkans op kanker (de meest voorkomende toestand).

Als een primaire lesie op LSO-PS positief is, dan wordt mediastinale stadiëring belangrijk. Wij hebben aangetoond dat het globale lymfklierstadium bij LSO-PS niet bijzonder sterk verschilt van volle ring PET. Echter, het vermogen van LSO-PS om individuele FDG positieve, en dus voor maligniteit verdachte, klieren te identificeren is duidelijk minder, en dat is een probleem. In de laatste jaren zijn minder invasieve alternatieven voor mediastinoscopie als slokdarm- en endobronchiale echogeleide naaldbiopsie geïntroduceerd. Omdat er dus voorkeur is voor technieken met een hoge sensitiviteit en nauwkeurigheid per station, is een volle ring PET(-CT) scan aan te bevelen voor patiënten die op een LSO-PS scan een FDG-positieve primaire tumor hebben zonder aanwijzingen voor metastasen op afstand.

*Figuur 2. Kans op maligniteit in solitaire longhaarden (solitary pulmonary nodules, SPN) als functie van voorafkans op kanker (verwachte prevalentie bij bevolkingsonderzoek of klinische inschatting door de longarts) en de test resultaten met volle ring BGO-PET (aangeduid als PET) en LSO-PS (aangeduid als LSO).*



### *Blik op de toekomst*

Beeldvormende diagnostiek is een gebied van de geneeskunde dat unieke niet-invasieve informatie geeft en dat net als andere technologie “à tempo” verandert. Beeldvormende diagnostiek met PET werd het eerste toegepast in 1953 en PET beelden in mensen met FDG werden voor het eerst gemaakt in 1976. In het voorbije decennium hebben wij internationaal erkenning gezien van de voordelen van beeldvormende diagnostiek met FDG. Dat leidde tot sterke toename van het aantal PET scanners, maar niet overal ter wereld. Nieuwe kristallen voor PET diagnostiek zoals LSO en GSO zijn ontwikkeld en geïntegreerd in PET camera's. De meeste camera's zijn de laatste tien jaar op de markt gekomen. Het tijdsverlies door attenuatie correctie scans is sterk afgenomen sinds de introductie van röntgen computer tomografie voor attenuatie correctie. Zelfs de manier waarop wij PET beelden reconstueren is fundamenteel veranderd. Het is te verwachten

dat de eerste PET-MRI scanners binnenkort geïntroduceerd worden. Deze nieuwe ontwikkelingen moeten snel op hun kosteneffectiviteit beoordeeld kunnen worden, idealiter voordat ze de kliniek instromen.

Het is duidelijk dat de huidige manier van het evalueren van technieken, dat wil zeggen het bepalen van de accuratesse van een techniek versus een klinische gouden standaard gevolgd door gerandomiseerd onderzoek, het tempo van de technologische verbeteringen niet altijd kan bijbenen. Overigens, dit is niet automatisch een conceptuele beperking van het eerder opgestelde hiërarchische evaluatie-systeem, maar eerder een praktische beperking (gerandomiseerd onderzoek zou eerder uitgevoerd moeten worden, gegeven de beperkte tijd).

In dit proefschrift hebben wij zo'n alternatief om nieuwe technologie te evalueren onderzocht, en ditmaal in een voorziene toepassing als triage-instrument, waarbij tevoren zeer aannemelijk was dat de nieuwe technologie geen verbetering in de zin van diagnostische accuratesse zou meebrengen. De nieuwe gammacamera technologie (LSO-PS) echter was veel sneller dan bestaande dubbelkopssystemen. Door het gebruik van een *in vitro* fantoom vergelijking zowel als een directe 'head-to-head' *in vivo* vergelijking tussen de nieuwe technologie (prototype dubbelkops LSO-PS scanner) en de gevestigde technologie (volle ring BGO-PET) was het mogelijk de twee technologieën efficiënt te vergelijken met accent op oncologische beeldvormende diagnostiek in de thorax. Wij hebben aangetoond dat de nieuwe technologie een redelijke performance had in vergelijking met andere dubbelkops PET camera's. Achteraf bleek dat onze keuze voor standaard aktiviteits-verschillen tussen bollen en achtergrond ook een beperking had: longkanker lesies bleken in werkelijkheid 2x zoveel aktiviteit op te nemen als toegepast in het fantoom.

Normaal gesproken zouden de uitkomsten hebben gerechtvaardigd verdere technische verbeteringen van de LSO-PS scanner (bv de techniek voor attenuatie correctie) te ontwikkelen. Paradoxaal genoeg was de ontwikkeling van de LSO-PS camera tegen die tijd echter al door de fabrikant gestopt, zodat wij ook de hypothese dat de *in vitro*

opstelling ook in dat domein de accuratesse goed kon voorspellen, niet eens konden toetsen. De ontwikkeling is gestopt om politieke en economische redenen. De eerste categorie betreft de beslissing van Medicare, de publieke gezondheidszorgverzekeraar in de Verenigde Staten, om geen FDG-PET scan met dubbelkops PET camera's meer te vergoeden. Deze beslissing was gebaseerd op een analyse van de inferieure accuratesse van de bestaande gammacamera's. De tweede factor was de populariteit en onmiddellijke aanvaarding van PET-CT camera's, vooral in the Verenigde Staten, die tegelijkertijd werden geïntroduceerd toen technische verbeteringen op de LSO-PS camera nodig waren. Door een tekort aan arbeidskrachten en de potentiëel veel grotere markt voor PET-CT scanners (aantrekkelijk voor kleinere ziekenhuizen omdat die scanners immers ook volwaardige CT scans kunnen maken en niet per se alleen voor de dure PET scans gebruikt hoeven te worden), heeft CTI PET Systems ervoor gekozen om zich te concentreren op de ontwikkeling van PET-CT cameras en de verdere ontwikkeling van de LSO-PS camera te stoppen. Meer recent hebben wij een vergelijkbaar proces gezien met de introductie van PET/CT: zelfs toen de kosten-effectiviteit van PET-CT nog niet bewezen was, was de productie van volle ring PET scanners zonder CT al geschrapt. Commerciële belangen hebben duidelijk de overhand gekregen boven wetenschappelijk bewijs.

Met de introductie van nieuwe kristallen en attenuatie correctie met computer tomografie, is er alweer een nieuwe generatie van PET camera's. Zoals eerder beschreven is de 'standaard volle ring PET camera' al vervangen door de PET-CT scanners en PET scanners zonder CT attenuatie correctie worden niet meer verkocht. In de toekomst zullen er altijd nieuwe scanners of reconstructie methoden ontwikkeld worden. Tegelijk zullen ook de pogingen om kosten te verminderen, de patiëntenstralingsdosis te verminderen en de wachttijd te verkorten belangrijk blijven. Daarom zal snelle en effectieve evaluatie van nieuwe beeldvormende diagnostiek van groot belang blijven om enerzijds de beste klinische zorg te leveren en anderzijds de kosten te beperken.

De beginselen die wij in dit proefschrift gebruikten om het prototype te evalueren, kunnen bij andere scanners dienen om op enig punt van de evaluatie te beslissen al dan

niet door te gaan ('go' of 'no go'). Na de eerste metingen met de gestandaardiseerde NEMA (National Electrical Manufacturers Association ) fantomen, zou de volgende stap een *in vitro* fantoom studie moeten zijn. Daarbij kan een eerste selectie worden gemaakt op basis van uit de beelden berekende contrast-ruis verhoudingen, eventueel aangevuld met detecteerbaarheidsvergelijkingen met menselijke waarnemers, ten einde de *in vivo* performance te voorspellen. Afhankelijk van de voorziene toepassing (triage voor -, of verbeterde accuratesse ten opzichte van bestaande scanners) kan men dan verder. In het laatste geval: 'no go' als de *in vitro* resultaten geen betere performance van de nieuwe technologie versus de oude standaard suggereren. In het eerste geval: 'go' als de resultaten een acceptabele opbrengst suggereren, gevolgd door een prospectieve, directe 'head-to-head' *in vivo* vergelijking, in een relevant patientspectrum met adequate blinding van waarnemers en de standaard methode als referentie techniek in plaats van de gangbare complexe accuratesse studies met klinische of histologische uitkomstmaten. Alleen als deze eerste stappen gunstig uitpakken, en er voldoende twijfel resteert met betrekking tot het klinisch rendement, zou evaluatie van accuratesse versus een klinische gouden standaard of een gerandomiseerd onderzoek overwogen kunnen worden.

Op het eerste gezicht staat de gang van zaken rond de op- en ondergang van de LSO-PS scanner op gespannen voet met het hoofdthema van dit proefschrift – onderzoek naar alternatieven om snelle evaluatie van nieuwe technologie mogelijk maken –. Stopzetting van het programma belemmerde immers patientenstudies, en zelfs verbeterde fantoom-experimenten. Bij nadere beschouwing toont ze ons inziens echter vooral ook de juistheid van de vraag naar dergelijke methodologie aan.

## Referenties

- (1) Bronwell GL, Sweet WH. Localization of brain tumors. *Nucleonics* 1953; 11:40-45.
- (2) Kuhl DE, Edwards RQ. Reorganizing data from transverse section scans of the brain using digital processing. *Radiology* 1968; 91(5):975-983.

- (3) Ter Pogossian MM, Phelps ME, Hoffman EJ, Mullani NA. A positron-emission transaxial tomograph for nuclear imaging (PETT). *Radiology* 1975; 114(1):89-98.
- (4) Wagner HN, Jr. A brief history of positron emission tomography (PET). *Semin Nucl Med* 1998; 28(3):213-220.
- (5) Warburg O. *The Metabolism of Tumors*. New York, NY: Smith Press, 1931.
- (6) Kelloff GJ, Krohn KA, Larson SM, Weissleder R, Mankoff DA, Hoffman JM et al. The progress and promise of molecular imaging probes in oncologic drug development. *Clin Cancer Res* 2005; 11(22):7967-7985.
- (7) Hoekstra OS, Ossenkoppele GJ, Golding R, van Lingen A, Visser GW, Teule GJ et al. Early treatment response in malignant lymphoma, as determined by planar fluorine-18-fluorodeoxyglucose scintigraphy. *J Nucl Med* 1993; 34(10):1706-1710.
- (8) Hoekstra OS, van Lingen A, Ossenkoppele GJ, Golding R, Teule GJ. Early response monitoring in malignant lymphoma using fluorine-18 fluorodeoxyglucose single-photon emission tomography. *Eur J Nucl Med* 1993; 20(12):1214-1217.
- (9) Macfarlane DJ, Cotton L, Ackermann RJ, Minn H, Ficaro EP, Shreve PD et al. Triple-head SPECT with 2-[fluorine-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG): initial evaluation in oncology and comparison with FDG PET. *Radiology* 1995; 194(2):425-429.
- (10) Martin WH, Delbeke D, Patton JA, Sandler MP. Detection of malignancies with SPECT versus PET, with 2-[fluorine-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology* 1996; 198(1):225-231.
- (11) Huitink JM, Visser FC, van Lingen A, Groeneveld AB, Bax JJ, van Leeuwen GR et al. Feasibility of planar fluorine-18-FDG imaging after recent myocardial infarction to assess myocardial viability. *J Nucl Med* 1995; 36(6):975-981.
- (12) Boren EL, Jr., Delbeke D, Patton JA, Sandler MP. Comparison of FDG PET and positron coincidence detection imaging using a dual-head gamma camera with 5/8-inch NaI(Tl) crystals in patients with suspected body malignancies. *Eur J Nucl Med* 1999; 26(4):379-387.
- (13) Delbeke D, Patton JA, Martin WH, Sandler MP. FDG PET and dual-head gamma camera positron coincidence detection imaging of suspected malignancies and brain disorders. *J Nucl Med* 1999; 40(1):110-117.
- (14) Shreve PD, Steventon RS, Deters EC, Kison PV, Gross MD, Wahl RL. Oncologic diagnosis with 2-[fluorine-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose imaging: dual-head coincidence gamma camera versus positron emission tomographic scanner. *Radiology* 1998; 207(2):431-437.



- (15) Zimny M, Kaiser HJ, Cremerius U, Sabri O, Schreckenberger M, Reinartz P et al. F-18-FDG positron imaging in oncological patients: gamma camera coincidence detection versus dedicated PET. *Nuklearmedizin* 1999; 38(4):108-114.
- (16) Holte S, Ostertag H, Kesselberg M. A preliminary evaluation of a dual crystal positron camera. *J Comput Assist Tomogr* 1987; 11(4):691-697.
- (17) Melcher CL, Schweitzer J.S. Cerium-doped lutetium oxyorthosilicate: a fast, efficient new scintillator. *IEEE Trans.Nucl.Sci.* 39, 502-505. 1992.
- (18) Budinger TF. PET instrumentation: what are the limits? *Semin Nucl Med* 1998; 28(3):247-267.
- (19) Delbeke D, Sandler MP. The role of hybrid cameras in oncology. *Semin Nucl Med* 2000; 30(4):268-280.
- (20) Dahlbom M, MacDonald LR, Eriksson L. Performance of a YSO/LSO phoswich detector for use in a PET/SPECT system. *IEEE Trans Nucl Sci* 1997; 44:1114-1119.
- (21) Schmand M, Dahlbom M, Eriksson L, Casey ME, Andreaco MS, Vagneur K et al. Performance of a LSO/NaI(Tl) phoswich detector for a combined PET/SPECT imaging system. *J.Nucl.Med.* [39], P9. 1998.
- (22) Erdi YE, Nehmeh SA, Mulnix T, Humm JL, Watson CC. PET performance measurements for an LSO-based combined PET/CT scanner using the National Electrical Manufacturers Association NU 2-2001 standard. *J Nucl Med* 2004; 45(5):813-821.
- (23) Surti S, Karp JS. Imaging characteristics of a 3-dimensional GSO whole-body PET camera. *J Nucl Med* 2004; 45(6):1040-1049.
- (24) Turkington TG. Attenuation correction in hybrid positron emission tomography. *Semin Nucl Med* 2000; 30(4):255-267.
- (25) Wahl RL. To AC or not to AC: that is the question. *J Nucl Med* 1999; 40(12):2025-2028.
- (26) Hayat-Kean MA. *Cancer Imaging*. New Jersey: 2006.
- (27) Herder GJ, Kramer H, Hoekstra OS, Smit EF, Pruim J, van Tinteren H et al. Traditional versus up-front [18F] fluorodeoxyglucose-positron emission tomography staging of non-small-cell lung cancer: a Dutch cooperative randomized study. *J Clin Oncol* 2006; 24(12):1800-1806.
- (28) Lardinois D. New horizons in staging for non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(12):1785-1787.

- (29) Hashimoto Y, Tsujikawa T, Kondo C, Maki M, Momose M, Nagai A et al. Accuracy of PET for diagnosis of solid pulmonary lesions with 18F-FDG uptake below the standardized uptake value of 2.5. *J Nucl Med* 2006; 47(3):426-431.
- (30) Gould MK, Sanders GD, Barnett PG, Rydzak CE, Maclean CC, McClellan MB et al. Cost-effectiveness of alternative management strategies for patients with solitary pulmonary nodules. *Ann Intern Med* 2003; 138(9):724-735.
- (31) Juweid ME, Cheson BD. Positron-emission tomography and assessment of cancer therapy. *N Engl J Med* 2006; 354(5):496-507.
- (32) van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, van den Bergh JH, Schreurs AJ, Stallaert RA et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet* 2002; 359(9315):1388-1393.
- (33) Fischer BM, Mortensen J, Hojgaard L. Positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic, quantitative review. *Lancet Oncol* 2001; 2(11):659-666.